

Rec'd ~~PTO~~ 22 DEC 2004

PCT/EP 03/06708 #2



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGIA

10/518714

REC'D 15 AUG 2003

WIPO

PCT

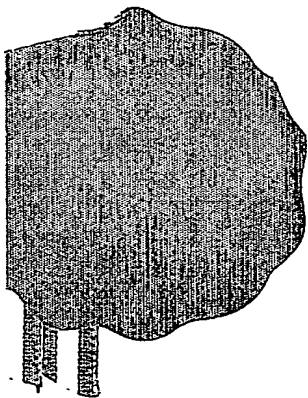


Oficina Española
de Patentes y Marcas

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200201539, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 2 de Julio de 2002.

Madrid, 1 de julio de 2003



El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.

CARMEN LENCE REIJA

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY



2002

ERIO
NCIA
OLOGÍA

P. - 99843

Oficina Española
de Patentes y Marcas

INSTANCIA DE SOLICITUD

NÚMERO DE SOLICITUD
2200201539

(1) MODALIDAD:

☒ **PATENTE DE INVENCION** ☐ **MODELO DE UTILIDAD**

(2) TIPO DE SOLICITUD:

- ☐ ADICIÓN A LA PATENTE
☐ SOLICITUD DIVISIONAL
☐ CAMBIO DE MODALIDAD
☐ TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA
☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN:

MODALIDAD
N.º SOLICITUD
FECHA SOLICITUD/...../.....

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

02 JUL -2 11:35

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN:

CÓDIGO

MADRID**218**

(5) SOLICITANTES: APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO PAÍS

DNI/CIF

CNAE

PYME

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Dpto. SECRETARÍA GENERAL
REPROGRAFÍA
Panamá, 1 - Madrid 28071

ESPAÑOLA**ES**

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO **Ronda del General Mitre, 151**
LOCALIDAD **08022 Barcelona**
PROVINCIA
PAÍS RESIDENCIA **ESPAÑA**
NACIONALIDAD **ESPAÑOLA**

TELÉFONO

FAX

CORREO ELECTRÓNICO

CÓDIGO POSTAL

CÓDIGO PAÍS

CÓDIGO PAÍS

ES**ES**

(7) INVENTORES:

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO PAÍS

1) PRAT QUIÑONES**MARIA****ESPAÑOLA****ES**(8) ☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☒ INVEN. LABORAL☐ CONTRATO☐ SUCESIÓN

(10) TÍTULO DE LA INVENCION:

"NUEVOS DERIVADOS DE QUINUCLIDINA-AMIDA"

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI☐ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO PAÍS

NÚMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES ☐

(15) AGENTE/REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLÉNESE ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

D. ANTONIO TAVIRA MONTES-JOVELLAR 772(2) (COLEGADO Nº 566)**Miguel Angel, nº 21, 28010 Madrid, España**

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

- ☒ DESCRIPCIÓN N.º DE PÁGINAS: **38**
☒ N.º DE REIVINDICACIONES: **28**
☐ DIBUJOS. N.º DE PÁGINAS:
☐ LISTA DE SECUENCIAS N.º DE PÁGINAS:
☒ RESUMEN
☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD
☐ TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD
- ☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN
☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD
☐ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA
☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS
☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN
☐ OTROS

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

Antonio Tavira Montes - Jovellar
por mi compañero

(VER COMUNICACIÓN AL DORSO)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión:
para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el
BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

informacion@oepm.es
www.oepm.es

C/. PANAMÁ, 1 - 28071 MADRID

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

P200201539

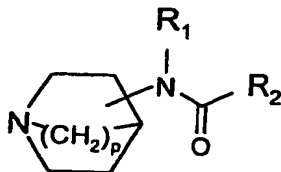
FECHA DE PRESENTACIÓN 02 JUL 2002 11:35

02 JUL 2002

RESUMEN Y GRÁFICO

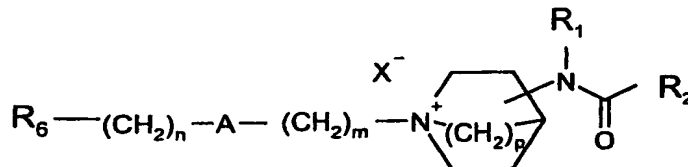
RESUMEN (Máx. 150 palabras)

Nuevos derivados de quinuclidina-amida que tienen la estructura química de fórmula general (I)



(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Incluyendo las sales cuaternarias de fórmula (II)



(II)

así como procedimientos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia como antagonistas de receptores muscarínicos M3.

GRÁFICO



(12)

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21) NÚMERO DE SOLICITUD
P200201539

(31) NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

(32) FECHA

(33) PAÍS

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN

02 JUL. 2002

(62) PATENTE DE LA QUE ES
DIVISIONARIA

(71) SOLICITANTE (S)

ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.

DOMICILIO Ronda del General Mitre, 151
08022 Barcelona, España.

NACIONALIDAD

Española

(72) INVENTOR (ES)

MARÍA PRAT QUIÑONES

(51) Int. Cl.

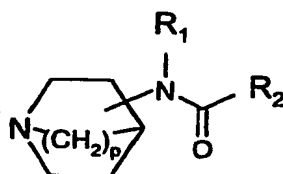
GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

(54) TÍTULO DE LA INVENCION

"NUEVOS DERIVADOS DE QUINUCLIDINA-AMIDA"

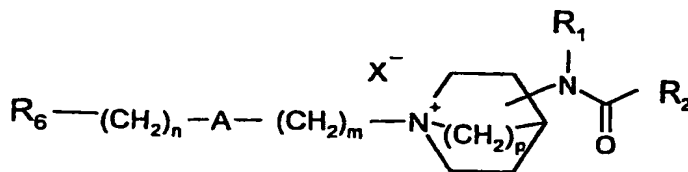
(57) RESUMEN

Nuevos derivados de quinuclidina-amida que tienen la estructura química de fórmula general (I)



(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo las sales cuaternarias de fórmula (II)



(II)

así como procedimientos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia como antagonistas de receptores muscarínicos M3.

NUEVOS DERIVADOS DE QUINUCLIDINA-AMIDA

Esta invención se refiere a nuevos derivados de quinuclidina-amida terapéuticamente útiles, a algunos procedimientos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Las nuevas estructuras de acuerdo con la invención son agentes antimuscarínicos con un efecto potente y de larga duración. En particular, estos compuestos presentan alta afinidad por los receptores muscarínicos M3. Este subtipo de receptor muscarínico está presente en glándulas y músculos lisos y media los efectos excitadores del sistema parasimpático en la secreción glandular y en la contracción del músculo liso visceral (Chapter 6, Cholinergic Transmission, en H.P. Rang et al., Pharmacology, Churchill Livingstone, New York, 1995).

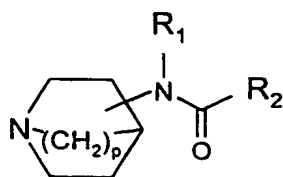
Hasta ahora se conocen antagonistas de M3 que son útiles para tratar enfermedades caracterizadas por un tono parasimpático aumentado, por secreción glandular excesiva o por contracción del músculo liso (R.M. Eglen and S.S. Hegde, (1997), Drug News Perspect., 10(8):462-469).

Ejemplos de esta clase de enfermedades son los trastornos respiratorios, tales como obstrucción pulmonar crónica (COPD), bronquitis, hiperreactividad bronquial, asma, tos y rinitis; trastornos urológicos, tales como incontinencia urinaria, polaquiuria, vejiga neurógena o inestable, citoespasma y cistitis crónica; trastornos gastrointestinales, tales como síndrome de colon irritable, colitis espástica, diverticulitis y ulceración péptica; y trastornos cardiovasculares, tales como bradicardia sinusal inducida por el vago (Chapter 7, Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists, en Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th edition, McGraw Hill, New York, 2001).

Los compuestos de la invención pueden utilizarse solos o asociados con otros fármacos considerados generalmente eficaces en el tratamiento de estas enfermedades. Por ejemplo, pueden administrarse en combinación con agonistas β_2 , esteroides, fármacos antialérgicos, inhibidores de la fosfodiesterasa IV y/o antagonistas de leucotrieno D4 (LTD4) para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

Los nuevos derivados de quinuclidina-amida de la invención tienen la estructura química

mica de fórmula (I):



(I)

5

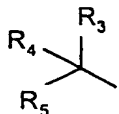
en la que

R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido;

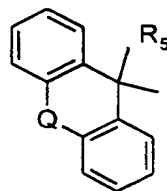
10

R₂ representa un grupo de fórmula i) o ii)

i)



ii)



15

en las que

R₃ representa un grupo seleccionado de fenilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo o 3-tienilo;

20

R₄ representa un grupo seleccionado de alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo, cicloalquilmetilo, fenilo, bencilo, fenetilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo o 3-tienilo;

25

y R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, metilo o -CH₂OH;

estando los anillos bencénicos en la fórmula ii) y los grupos cíclicos representados por R₃ y R₄ opcionalmente sustituidos, cada uno de ellos de forma independiente, con uno,

dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, nitro, ciano, $-\text{CO}_2\text{R}'$ o $-\text{NR}'\text{R}''$, en los que R' y R'' representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico;

Q representa un enlace sencillo o un grupo $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{SCH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$;

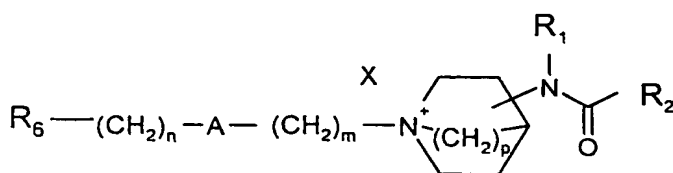
p es 1 ó 2 y el grupo amida está en las posiciones 2, 3 ó 4 del anillo azabíciclico;

o sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo las sales de amonio cuaternario y la totalidad de estereoisómeros individuales y mezclas de los mismos;

con la condición de que cuando p es 2, el resto amida está en la posición 3 del anillo de quinuclidina, R_1 es hidrógeno y R_3 y R_4 son ambos fenilo no sustituido, entonces

- cuando el citado compuesto no es una sal farmacéuticamente aceptable o es una sal HCl, entonces R_5 no puede ser hidrógeno o hidroxilo; y
- cuando el citado compuesto es una sal de amonio cuaternario que tiene un grupo metilo unido al átomo de nitrógeno del anillo de quinuclidina, entonces R_5 no puede ser hidroxilo.

Los compuestos de la invención incluyen sales de amonio cuaternario de fórmula (II)



(II)

en la que R_1 , R_2 y p son como se han definido antes;

m es un número entero de 0 a 8;

n es un número entero de 0 a 4;

A representa un grupo seleccionado de $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CR}'-$, $-\text{CR}'=\text{CH}-$, $-\text{CR}'\text{R}''-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ y $-\text{NR}'-$, en los que R' y R'' son como se han definido antes.

5 R_6 representa un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado de alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, hidroxí, alcoxi inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, ciano, nitro, $-\text{CH}=\text{CR}'\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{SC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''$, cicloalquilo, fenilo, naftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, benzo[1,3]dioxolilo, heteroarilo o heterociclico; siendo R' y R'' como se han definido antes; y en los que los grupos cíclicos representados por R_6 están
10 opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxí, alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, fenilo, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NHCOR}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{COOR}'$; siendo R' y R'' como se han definido antes;

15 X^- representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente;

y la totalidad de estereoisómeros individuales y mezclas de los mismos;

20 con la condición de que cuando p es 2, el resto amida está en la posición 3 del anillo de quinuclidina, R_1 es hidrógeno, R_3 y R_4 son ambos fenilo no sustituido y R_5 es hidroxí, entonces, en los compuestos de fórmula (II), la secuencia $\text{R}_6-(\text{CH}_2)_n-\text{A}-(\text{CH}_2)_m-$ no puede ser un grupo metilo.

25 Otros objetivos de la presente invención son proporcionar procedimientos para preparar dichos compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos; el uso de los compuestos en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades susceptibles de mejorar por antagonismo de los receptores muscarínicos M_3 ; y métodos de tratamiento de enfermedades susceptibles de mejorar por antagonismo de los receptores muscarínicos M_3 , comprendiendo dichos métodos administrar los compuestos de la invención a un sujeto que
30 necesite dicho tratamiento.

35 Ciertos derivados de quinuclidina-amida, que se encuentran fuera del alcance de la presente invención, han sido descritos en los documentos JP 09328469 y WO 9316048.

Como se utiliza en la presente memoria, un grupo o resto alquilo, puede ser lineal o

ramificado, y es típicamente un grupo o resto alquilo inferior. Un grupo o resto alquilo inferior contiene de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 4, átomos de carbono. En particular, resulta preferido el que el citado grupo o resto alquilo este representado por un grupo o resto metilo, etilo, propilo, incluyendo i-propilo, o butilo, incluyendo n-butilo, sec-butilo y terc-butilo.

Como se utiliza en la presente memoria, un grupo o resto alquenilo puede ser lineal o ramificado, y es típicamente un grupo o resto alquenilo inferior. Un grupo o resto alquenilo inferior contiene de 2 a 8, preferiblemente de 2 a 6 y más preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono. En particular se prefiere que el citado grupo o resto alquenilo esté representado por un grupo o resto vinilo, alilo ó 1-propenilo.

Como se utiliza en la presente memoria, un grupo o resto alquinilo puede ser lineal o ramificado y es típicamente un grupo o resto alquinilo inferior. Un grupo o resto alquinilo inferior contiene de 2 a 8, preferiblemente de 2 a 6, y más preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono. En particular resulta preferido el que el citado grupo o resto alquinilo esté representado por un grupo o resto 3-butenilo o 1-propinilo.

Los grupos alquilo, alquenilo o alquinilo inferiores opcionalmente sustituidos aquí mencionados incluyen grupos alquilo, alquenilo o alquinilo lineales o ramificados como se han definido antes, que pueden estar sustituidos o no sustituidos en cualquier posición con uno o más sustituyentes, por ejemplo con 1, 2 ó 3 sustituyentes. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada uno puede ser igual o diferente. El o los sustituyentes son típicamente átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor y grupos hidroxilo o alcoxi.

Los grupos alcoxi aquí mencionados son grupos alcoxi típicamente inferiores, es decir grupos que contienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 4, átomos de carbono, siendo la cadena hidrocarbonada lineal o ramificada y estando opcionalmente sustituida en cualquier posición con uno o más sustituyentes, por ejemplo con 1, 2 ó 3 sustituyentes. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. El o los sustituyentes son típicamente átomos de halógeno, más preferiblemente átomos de flúor, y grupos hidroxilo. Los grupos alcoxi opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, t-butoxi, trifluorometoxi y difluorometoxi, hidroximetoxi, hidroxietoxi o 2-hidroxipropoxi.

Los grupos cíclicos aquí mencionados incluyen grupos carbocíclicos y heterocíclicos. Los grupos cíclicos pueden contener uno o más anillos. Los grupos carbocíclicos pueden ser aromáticos o alicíclicos, por ejemplo grupos cicloalquilo. Los grupos heterocíclicos también incluyen los grupos heteroarilo.

5

Los grupos cicloalquilo y los grupos alicíclicos aquí mencionados, a menos que se especifique otra cosa contienen típicamente de 3 a 7 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo y los anillos alicíclicos de 3 a 7 átomos de carbono incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

10

Como se utiliza en la presente memoria un grupo aromático contiene típicamente de 5 a 14, preferiblemente de 5 a 10, átomos de carbono. Ejemplos de grupos aromáticos incluyen fenilo y naftalenilo.

15

Un grupo heterocíclico o heteroaromático aquí mencionado es generalmente un grupo de 5 a 10 miembros, tal como un grupo de 5, 6 ó 7 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O. Típicamente, están presentes 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos, preferiblemente 1 ó 2 heteroátomos. Un grupo heterocíclico o heteroaromático puede ser un solo anillo o dos o más anillos condensados en los que al menos un anillo contiene un heteroátomo. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen

20

piperidilo, pirrolidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolilo, imidazolilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, indolinilo, isoindolinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolizínilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, quinuclicidinilo, triazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tienilo y dioxolilo. Ejemplos de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, benzotiazolilo, piridinilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, triazolilo y pirazolilo.

25

Como se utiliza en la presente memoria un átomo de halógeno incluye un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, generalmente un átomo de flúor, cloro o bromo.

30

Como se utiliza en la presente memoria, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables se incluyen tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico y nítrico, como ácidos orgánicos, por ejem-

- 5 plo, ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Entre las bases farmacéuticamente aceptables se incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio o potasio) e hidróxidos de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo, alquilaminas, aralquilaminas y aminas heterocíclicas. Las sales preferidas de los compuestos de fórmula (I) son aquellas formadas entre el átomo de nitrógeno del anillo azabíclico y un ácido orgánico o inorgánico.
- 10 Otras sales preferidas según la invención son compuestos de amonio cuaternario de fórmula (II), en la cual un equivalente de un anión (X^-) con la carga positiva del átomo de N. X^- puede ser un anión de diversos ácidos minerales, tales como por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, o un anión de un ácido orgánico, tal como por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, ma-
- 15 lato, mandelato, trifluoroacetato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. X^- es preferiblemente un anión seleccionado de cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, acetato, maleato, oxalato, succinato o trifluoroacetato. Más preferiblemente X^- es cloruro, bromuro, trifluoroacetato o metanosulfonato.
- 20 Los compuestos preferidos de fórmula (I) o (II) son aquellos en los que R_1 es hidrógeno, metilo o etilo, más preferiblemente hidrógeno.
- En algunas realizaciones preferidas de la invención, R_2 es un grupo de fórmula i), en la que R_3 es un grupo, que está opcionalmente sustituido con uno o más átomo(s) de
- 25 halógeno, seleccionado de fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo o 2-furilo. Más preferiblemente, R_3 es fenilo o 2-tienilo.
- Otros compuestos preferidos que tienen un grupo de fórmula i) son aquellos en los que R_4 representa un grupo lineal seleccionado de etilo, n-butilo, vinilo, alilo, 1-propenilo y
- 30 1-propinilo, o un grupo cíclico, que está opcionalmente sustituido con uno o más átomo(s) de halógeno, grupo(s) metilo o metoxi, seleccionado de ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, 2-tienilo y 3-furilo. Más preferiblemente, R_4 es etilo, n-butilo, vinilo, alilo, ciclopentilo, fenilo, bencilo o 2-tienilo.
- 35 En otras realizaciones preferidas de la invención R_2 es un grupo de fórmula ii), en la que Q representa un enlace sencillo o un átomo de oxígeno.

En las realizaciones más preferidas de la invención R_5 en los grupos i) o ii) es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo.

Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (I) o (II) p es 2 y el grupo amida está en la posición 3 ó 4 del anillo azabíclico, más preferiblemente en la posición 3.

Los compuestos particularmente preferidos de fórmula (II) son aquellos en los que m es un número entero de 0 a 6 y n es un número entero de 0 a 4; más preferiblemente m es de 0 a 5 y n de 0 a 2; A representa un grupo seleccionado de $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NR}'-$ y $-\text{S}-$; más preferiblemente A es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$; y R_6 es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, un grupo $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, un grupo $-\text{SC}(\text{O})\text{R}'$, un grupo $-\text{CH}=\text{CH}_2$, un grupo $-\text{CH}=\text{CR}'\text{R}''$, un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, un grupo alquilo de C_1 - C_4 lineal o ramificado, que está opcionalmente sustituido con uno o más átomo(s) de halógeno, un grupo alcoxi de C_1 - C_4 lineal, que está opcionalmente sustituido con uno o más átomo(s) de halógeno o grupo(s) hidroxilo, o un grupo cíclico, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre átomos de halógeno, grupos de fórmula $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ o metilo, hidroxilo, grupos nitro o fenilo, siendo el grupo cíclico seleccionado de ciclohexilo, fenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, 2-tienilo, 1-pirrolidinilo, 1-pirrolilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2-benzotiazolilo, naftalenilo y dioxolilo. Más preferiblemente R_6 se selecciona de hidrógeno, alquilo de C_1 - C_4 lineal, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, ciclohexilo, fenilo, el cual no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre grupos metilo y grupos hidroxilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo y 2-tienilo.

Más preferidos son los compuestos de fórmula (II) en los que la secuencia $R_6 - (\text{CH}_2)_n - A - (\text{CH}_2)_m -$ se elige de metilo, 3-fenoxipropilo, 3-(3-hidroxifenoxi)propilo, alilo, heptilo, 3-fenilpropilo, 3-fenilalilo, 2-fenoxietilo, 2-benciloxietilo, ciclohexilmetilo, 3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)propilo o 5-(2,6-dimetilfenoxi)pentilo, 3-tien-2-ilpropilo o 3-ciclohexilpropilo y X^- es bromuro o trifluoroacetato.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) o (II) descritas anteriormente pueden tener uno o más átomos asimétricos, por ejemplo el carbono en la posición 3 del anillo de quinuclidina; el carbono sustituido con R_3 , R_4 y R_5 en los compuestos en los que R_2 es un grupo de fórmula i); o el carbono que está unido al grupo carbonilo en los compuestos en los que R_2 es un grupo de fórmula ii). Cada uno de estos átomos asimétricos puede tener configuración R o S . Cada uno de los isómeros y sus mezclas están dentro del alcance de la invención.

Los compuestos individuales particulares de fórmula (I) incluyen:

- 5 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetamida,
N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetamida,
N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetamida,
N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2,2-ditien-2-ilacetamida,
N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetamida,
10 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2-tien-2-ilpent-4-enamida,
(2*)-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2-tien-2-ilbutanamida (diastereoisó-
mero 1),
(2*)-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2-tien-2-ilbutanamida (diastereoisó-
mero 2),
(2*)-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2-tien-2-ilbut-3-enamida (diastereoi-
15 sómero 1),
(2*)-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2-tien-2-ilbut-3-enamida (diastereoi-
sómero 2),
N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2,3-difenilpropanamida,
N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetamida,
20 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-fenilhexanamida,
N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-9H-xanten-9-carboxamida,
N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-9H-xanten-9-carboxamida,
N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-9H-xanten-9-carboxamida,
N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboxamida,
25 N-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il-N-metil-9H-xanten-9-carboxamida,
N-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il-N-etil-9H-xanten-9-carboxamida,
N-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-4-il-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetamida,
N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2-fenil-2-tien-2-ilacetamida,
N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-(5-bromotien-2-il)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-
30 hidroxilacetamida,
N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-fur-2-il-2-hidroxipent-3-inamida,
N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-fur-2-il-2-hidroxi-4-(4-metoxifenil)butanamida,
N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-fur-3-il-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetamida,
N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-ciclohexil-2-hidroxi-2-tien-3-ilacetamida y
35 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboxamida.

((*) Configuración no asignada; puede producirse bien el isómero (2R) o el isómero

(2S) de los compuestos anteriores).

Los compuestos individuales particulares de fórmula (II) incluyen:

- 5 Bromuro de 3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-metil-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
Bromuro de 3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo-
[2.2.2]octano.
Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-metil-1-azoniabicciclo-
[2.2.2]octano.
- 10 Trifluoroacetato de (3R)-1-alil-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-azoniabicciclo-
[2.2.2]octano,
Trifluoroacetato de (3R)-1-heptil-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-azoniabicciclo-
[2.2.2]octano.
Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(3-fenilpropil)-1-
15 azoniabicciclo[2.2.2]octano,
Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-((E)-3-fenilalil)-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano,
Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicciclo-
[2.2.2]octano,
- 20 Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(3-fenoxipropil)-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano,
Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-[3-(3-hidroxifenoxi)-
propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
Trifluoroacetato de (3R)-1-(2-benciloxietil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-
25 azoniabicciclo[2.2.2]octano,
Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(3-tien-2-ilpropil)-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano,
Bromuro de (3S)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(3-fenoxipropil)-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- 30 Bromuro de (3R)-3-(2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo-
[2.2.2]octano,
Bromuro de 1-metil-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
Bromuro de 1-(3-fenoxipropil)-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo-
[2.2.2]octano.
- 35 Bromuro de (3R)-1-(3-fenoxipropil)-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo-
[2.2.2]octano.
Trifluoroacetato de (3S)-1-alil-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo-

[2.2.2]octano,

Trifluoroacetato de (3S)-1-heptil-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo-
[2.2.2]octano,

Trifluoroacetato de (3S)-1-ciclohexilmetil-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-
5 azoniabicciclo[2.2.2]octano,

Trifluoroacetato de (3S)-1-(3-ciclohexilpropil)-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano,

Bromuro de (3S)-1-(3-fenoxipropil)-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo-
[2.2.2]octano,

10 Trifluoroacetato de (3S)-1-[3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)propil]-3-[(9H-xanten-9-
ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,

Trifluoroacetato de (3S)-1-[5-(2,6-dimetilfenoxi)pentil]-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)-
amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,

15 Bromuro de 3-[(9-hidroxi-9H-fluoren-9-il)carbonil]amino)-1-metil-1-azoniabicciclo[2.2.2]-
octano,

Bromuro de 3-[(9-hidroxi-9H-fluoren-9-il)carbonil]amino)-1-(3-fenoxipropil)-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano,

Trifluoroacetato de (3R)-1-[3-(2-carbamoilfenoxi)propil]-3-[(9-hidroxi-9H-fluoren-9-
il)carbonil]amino)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,

20 Trifluoroacetato de (3R)-1-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-3-[(9-hidroxi-9H-fluoren-9-
il)carbonil]amino)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,

Trifluoroacetato de (3R)-3-[(9-hidroxi-9H-fluoren-9-il)carbonil]amino)-1-(4-oxo-4-tien-2-
ilbutil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,

25 Trifluoroacetato de (3R)-3-[(9-hidroxi-9H-fluoren-9-il)carbonil]amino)-1-[3-(metilfenil-
amino)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,

Trifluoroacetato de (3R)-3-[(9-hidroxi-9H-fluoren-9-il)carbonil]amino)-1-(3-fenilsulfanil-
propil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,

Trifluoroacetato de 3-[metil-(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-(3-pyrrol-1-ilpropil)-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano,

30 Trifluoroacetato de 1-[3-(Bifenil-4-iloxi)propil]-3-[etil-(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-1-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)propil]-3-(2-hidroxi-2-fenil-2-tien-
2-ilacetilamino)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,

35 Trifluoroacetato de (3R)-1-[3-(benzotiazol-2-iloxi)propil]-3-(2-hidroxi-2-fenil-2-tien-2-
ilacetilamino)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-fur-2-il-2-hidroxipent-3-ynoilamino)-1-[3-(naftalen-1-
iloxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,

Trifluoroacetato de (3R)-3-[2-fur-2-il-2-hidroxi-4-(4-metoxifenil)butirilamino]-1-[6-(4-fenilbutoxi)hexil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,

Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetilamino)-1-(2-hidroxietil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,

5 Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetilamino)-1-(2-etoxietil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,

Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetilamino)-1-{2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano.

10 Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetilamino)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,

Trifluoroacetato de (3R)-1-(4-acetoxibutil)-3-[2-(5-bromotien-2-il)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-hidroxiacetilamino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,

Trifluoroacetato de (3R)-3-[2-(5-bromotien-2-il)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-hidroxiacetilamino]-1-(4-etoxicarbonilbutil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,

15 Trifluoroacetato de (3R)-1-(3-acetilsulfanilpropil)-3-[2-(5-bromotien-2-il)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-hidroxiacetilamino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,

Trifluoroacetato de (3R)-1-(3-cianopropil)-3-(2-hidroxi-2-fenil-2-tien-2-ilacetilamino)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,

20 Trifluoroacetato de (3R)-1-(2-carbamoiletil)-3-(2-hidroxi-2-tien-2-ilpent-4-enoilamino)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,

Trifluoroacetato de (3R)-1-(2-[1,3]dioxolan-2-iletil)-3-(2-hidroxi-2-tien-2-ilpent-4-enoilamino)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano y

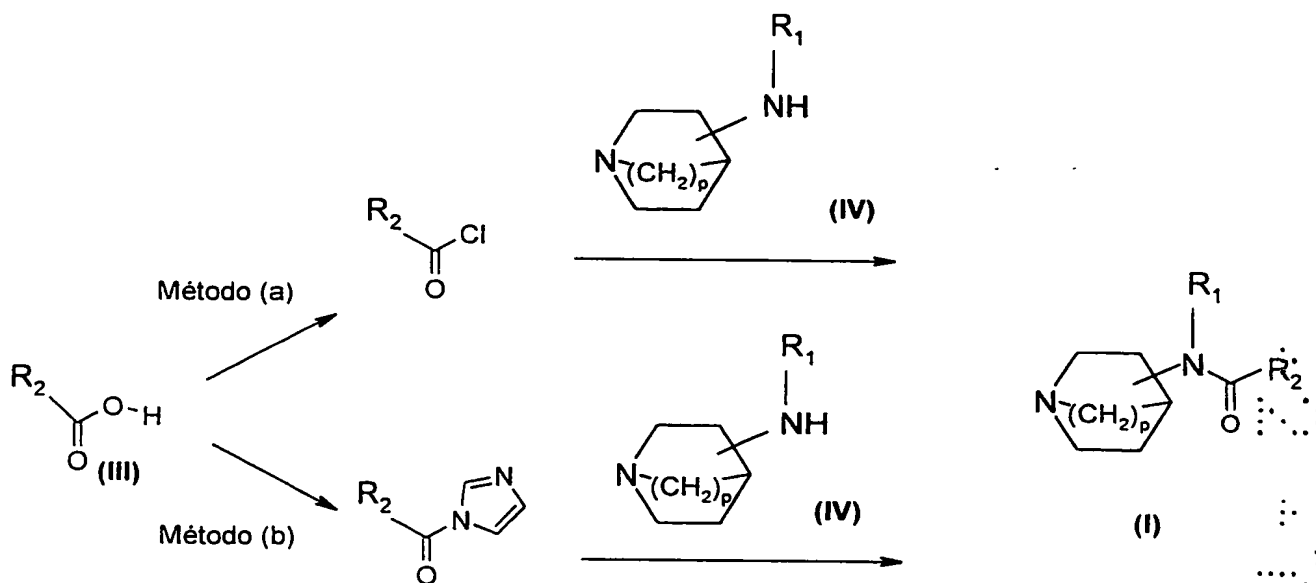
Trifluoroacetato de 4-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetilamino)-1-(4-metilpent-3-enil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano.

25

De acuerdo con otra realización. la presente invención proporciona procedimientos para preparar los nuevos derivados de quinuclidina-amida de fórmulas (I) y (II).

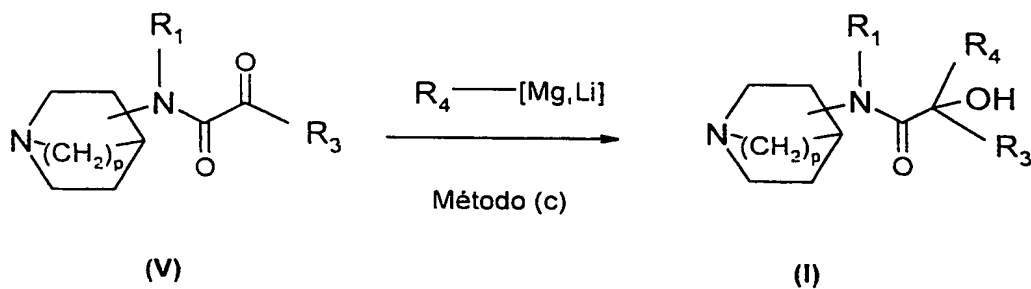
30 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir del correspondiente ácido carboxílico de fórmula (III) siguiendo dos métodos (a) y (b) diferentes, ilustrados en el siguiente esquema.

35



Algunos de los compuestos de fórmula (IV) están comercialmente disponibles, por ejemplo 3-aminoquinuclidina (Aldrich, dihidrocloruro), (3R)-aminoquinuclidina (Aldrich, Finorga, dihidrocloruro) y (3S)-aminoquinuclidina (Aldrich, dihidrocloruro).

Los compuestos de fórmula (I), en los que R_2 es un grupo de fórmula i) y R_5 es un grupo hidroxí pueden prepararse también a partir de los ésteres glioxalato de fórmula (V) por reacción con el correspondiente derivado organometálico.



Los ésteres glioxalato de fórmula (V) pueden prepararse a partir de los ácidos glioxílicos correspondientes siguiendo métodos equivalentes a los métodos (a) y (b) descritos en el Esquema 1.

Ciertos compuestos de fórmula (V) son nuevos y están dentro del alcance de la pre-

sente invención. En particular:

N-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il-2-oxo-2-tien-2-ilacetamida,

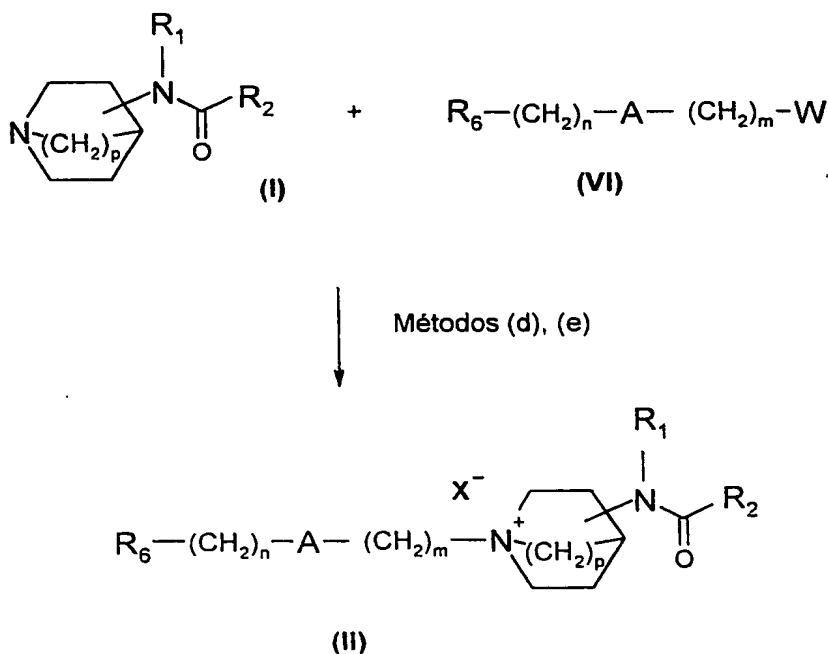
N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-oxo-2-tien-2-ilacetamida y

N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-oxo-2-tien-2-ilacetamida.

5

Los derivados de amonio cuaternario de fórmula (II) pueden prepararse, como se ilustra en el siguiente esquema, por reacción de los compuestos de fórmula (I) con un agente alquilante de fórmula (VI) utilizando dos métodos posibles -(d) o (e)-, descritos con detalle en la sección experimental. El método (e) implica el uso de técnicas de extracción en fase sólida que permiten la preparación paralela de varios compuestos.

10



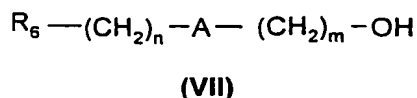
15

En la fórmula (VI), W representa cualquier grupo eliminable adecuado, preferiblemente un grupo X⁻ como se ha definido antes para los compuestos de fórmula (II). Cuando W es un grupo eliminable distinto de X⁻, la sal de amonio cuaternario de fórmula (II) se obtiene a partir del producto del método (d) o (e) por una reacción de intercambio de acuerdo con métodos típicos para sustituir el anión W⁻ por el anión X⁻ deseado.

20

Los compuestos de fórmula general (VI) que no están comercialmente disponibles se han preparado de acuerdo con métodos típicos. Por ejemplo, los compuestos en los que n = 0 y A = -O-, -S-, NR' se obtuvieron por reacción del derivado de alcohol, tiol o amina correspondiente, o su sal de sodio o potasio, con un agente alquilante de fórmula

la general $Y-(CH_2)_m-W$, en la que W es como se ha definido antes; más preferiblemente W es un átomo de halógeno e Y un átomo de halógeno o un éster sulfonato. En otros ejemplos, los compuestos de fórmula general (VI), en los que n es al menos 1 se sintetizaron a partir del derivado de alcohol correspondiente de fórmula general (VII) por métodos conocidos en la técnica.



Los compuestos de fórmulas (I) y (II) pueden tener uno o más carbonos asimétricos. Todos los estereoisómeros posibles, cada uno de los isómeros y sus mezclas están también incluidos en el alcance de la presente invención. Los diastereoisómeros de los compuestos pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo por cromatografía o cristalización.

Las estructuras de los compuestos fueron confirmadas por 1H -RMN y EM. Los espectros de RMN se obtuvieron utilizando un instrumento Varian 300 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (δ) del tetrametilsilano de referencia interna. La pureza de los compuestos se determinó por HPLC, utilizando cromatografía en fase inversa con un instrumento Waters. Los iones moleculares se produjeron por espectrometría de masa con ionización y electropulverización empleando un instrumento Hewlett Packard.

Método (a)

Preparación de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-fenilhexanamida (Ejemplo 27)

Se preparó ácido 2-fenilhexanoico por alquilación de ácido fenilacético con 1-clorobutano siguiendo un método típico. A continuación se añadió cloruro de oxalilo (0,88 ml, 0,0101 mol) a una solución de 1,62 g de ácido 2-fenilhexanoico (0,0084 mol) y dimetilformamida (DMF, una gota) en 25 ml de $CHCl_3$ a $0^\circ C$. La mezcla se agitó y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de una hora a esta temperatura, se evaporaron los disolventes y el residuo se disolvió en $CHCl_3$ y se evaporó de nuevo. Este procedimiento se repitió dos veces. El aceite obtenido se disolvió en $CHCl_3$ y la solución obtenida se enfrió a $0^\circ C$. Se añadió una solución de (3R)-aminoquinuclidina (1,28 g, 0,0101 mol) en $CHCl_3$. La mezcla se agitó y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de una hora a esta temperatura, la mezcla de reacción se

diluyó con CHCl_3 y se lavó con una solución al 10% de carbonato de potasio acuoso, a continuación se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó obteniéndose 3,57 g de un aceite que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ 90:10:1 como eluyente). Se reunieron las fracciones apropiadas y se evaporaron obteniéndose 2,42 g de un sólido que después de tratamiento con éter isopropílico proporcionó 1,59 g (63,1%) del producto del epígrafe.

p.f.: 136°C .

EM $[M+1]^+$: 301

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): (mezcla de diastereoisómeros 50:50) δ 0,84 (t, 3H), 1,10-1,60 (m, 9H), 1,70 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,25-2,50 (m, 1H), 2,50-2,80 (m, 4H), 2,94 & 3,05 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 7,15-7,40 (m, 5H), 8,04 (m, 1H, NH).

Los siguientes ejemplos de fórmula (I) se prepararon por el método (a) a partir del ácido carboxílico apropiado:

N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2,3-difenilpropanamida (Ejemplo 25)

a partir del ácido 2,3-difenilpropiónico

N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-9H-xanten-9-carboxamida (Ejemplo 28)

N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-9H-xanten-9-carboxamida (Ejemplo 31)

N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-9H-xanten-9-carboxamida (Ejemplo 33)

y los tres anteriores a partir del ácido 9H-xanten-9-carboxílico.

Método (b)

Preparación de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2,2-ditien-2-ilacetamida (Ejemplo 17)

Se produjo el ácido 2,2-ditien-2-ilacético por hidrólisis de éster metílico del ácido 2,2-ditien-2-ilacético, preparado previamente como ha sido descrito por F. Leonard and I. Ehranthal, *J. Am. Chem. Soc.* (1951), Vol 73, pag 2216. Se disolvieron 1,2 g (0,0054 mol) de ácido 2,2-ditien-2-ilacético en 25 ml de THF. A esta disolución se añadieron 0,96 g (0,00594 mol) de 1,1'-carbonildiimidazol y la mezcla se llevó a reflujo durante una hora. La reacción se controló por TLC siguiendo la formación de la imidazolidina. Cuando se completó la reacción se añadieron 0,75 g (0,00594 mol) de (3R)-aminoquinuclidina. La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 16 h, se enfrió, se diluyó con éter y se lavó con agua. La capa orgánica se extrajo con HCl 2N, la solución ácida se alcalinizó con K_2CO_3 y se extrajo con CHCl_3 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó hasta obtener 0,60 g de un aceite que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ 90:10:1 como elu-

yente). Las fracciones apropiadas se reunieron y evaporaron obteniéndose 0,31 g del producto del epígrafe (17,3%).

p.f.: 165°C

EM [M+1]⁺: 333

5 ¹H-RMN (CDCl₃) : δ 1,43 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,65-2,85 (m, 4H), 3,31 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,98 (d, 1H, NH), 7,0 (m, 4H), 7,28 (m, 2H).

10 Se prepararon los siguientes Ejemplos de fórmula (I) de acuerdo con el método (b) a partir del ácido carboxílico apropiado:

N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetamida (Ejemplo 19)

15 a partir del ácido 2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacético, que se produjo por hidrólisis del éster metílico del ácido 2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacético, compuesto descrito por E. Atkinson et al., *J. Med. Chem.*, (1977), Vol 20, nº 12, 1612-1617,

N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetamida (Ejemplo 26)

a partir del ácido 2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacético,

20 **N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-9H-xanten-9-carboxamida (Ejemplo 28)**

a partir del ácido 9H-xanten-9-carboxílico,

N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboxamida (Ejemplo 41)

a partir del ácido 9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboxílico.

25 **Método (c)**

Preparación de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-oxo-2-tien-2-ilacetamida (Compuesto intermedio I-1)

30 Se añadió cloruro de oxalilo (4,5 ml, 0,0516 mol) a una solución de 6,68 g (0,0428 mol) de ácido 2-oxo-2-tien-2-ilacético y DMF (varias gotas) en 100 ml de CHCl₃ (exento de etanol) a 0°C. La mezcla se agitó y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de dos horas a esta temperatura, se evaporaron los disolventes y el residuo se disolvió en CHCl₃ y se evaporó de nuevo. Se repitió dos veces este procedimiento. El aceite obtenido se disolvió en CHCl₃ y la solución obtenida se enfrió a 0°C. Se añadió una solución de (3R)-aminoquinuclidina (5,91 g, 0,0468 mol) en 50 ml de CHCl₃. La mezcla se agitó y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 18 horas a esta temperatura, la mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa de

K₂CO₃. La solución acuosa básica se extrajo de nuevo con CHCl₃. Las fases orgánicas se reunieron, lavaron con agua, secaron sobre Na₂SO₄ y evaporaron obteniéndose 11,34 g del producto del epígrafe.

EM [M+1]⁺: 265.

5 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,40-1,85 (m, 4H), 2,0 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,70-3,0 (m, 4H), 3,4 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,50 (d, 1H, NH), 7,85 (m, 1H), 8,40 (m, 1H).

Siguiendo un procedimiento equivalente se prepararon los siguientes compuestos intermedios:

10 **N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-oxo-2-tien-2-ilacetamida (Compuesto intermedio I-2)**

N-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-oxo-2-tien-2-ilacetamida (Compuesto intermedio I-3)

15 **Preparación de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2,2-ditien-2-il-acetamida (Ejemplo 4)**

Se preparó una solución de bromuro de 2-tienilmagnesio a partir de 2,27 g (0,094 mol) de magnesio y 15,4 g (0,094 mol) de 2-bromotiofeno en 150 ml de THF. Esta solución se añadió a una solución de 11,34 g (0,043 mol) de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-oxo-2-tien-2-ilacetamida (compuesto intermedio I-1) en 120 ml de THF. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una hora, se llevó a reflujo durante una hora, se enfrió y trató con una solución saturada de cloruro de amonio. La solución obtenida se alcalinizó con una solución de K₂CO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. se secó sobre Na₂SO₄ y se trató con carbón activo. La solución obtenida se filtró a través de Celite y se evaporaron los disolventes obteniéndose un sólido que se trató con éter y se filtró obteniéndose 8,77 g (58,5%) del compuesto del epígrafe.

p.f.: 169°C.

EM [M+1]⁺: 349.

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,30 (m, 1H), 1,42-1,75 (m, 3H), 1,77 (m, 1H), 2,50-2,75 (m, 4H), 2,83 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,54 (s, 1H, OH), 7,97 (d, 1H, NH).

25 Los siguientes Ejemplos de fórmula (I) se prepararon de acuerdo con el método (c) utilizando N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-oxo-2-tien-2-ilacetamida (compuesto intermedio I-1) y el correspondiente reactivo de Grignard:

N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2-tien-2-ilpent-4-enamida (Ejemplo 20).

(2*)-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2-tien-2-ilbutanamida (diastereoisómero 1, Ejemplo 21)

(2*)-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2-tien-2-ilbutanamida (diastereoisómero 2, Ejemplo 22)

5 los dos diastereoisómeros se separaron por cromatografía en columna (gel de sílice, CHCl₃/MeOH/NH₄OH 90:10:1 como eluyente),

(2*)-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2-tien-2-ilbut-3-enamida (diastereoisómero 1, Ejemplo 23)

10 **(2*)-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2-tien-2-ilbut-3-enamida (diastereoisómero 2, Ejemplo 24)**

los dos diastereoisómeros se separaron por cromatografía en columna (gel de sílice, CHCl₃/MeOH/NH₄OH 90:10:1 como eluyente).

15 Los siguientes compuestos de fórmula (I) también se prepararon de acuerdo con el método (c).

N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetamida (Ejemplo 15)
preparado a partir del compuesto intermedio I-2 y 2-tienil-litio (comercialmente disponible).

20 **N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetamida (Ejemplo 1)**
preparado a partir del compuesto intermedio I-3 y 2-tienil-litio.

Método (d)

25 **Preparación de bromuro de (3R)-1-(3-fenoxipropil)-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)-amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 32)**

30 Se disolvieron 0,3 g (0,00089 mol) de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-9H-xanten-9-carboxamida (Ejemplo 31) en 6 ml de THF. A esta solución se añadieron 0,21 ml (0,287 g, 0,001335 mol) de (3-bromopropoxi)benceno. La mezcla se llevó a reflujo durante 4 horas y a continuación se agitó 17 h a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción y el sólido obtenido se lavó varias veces con éter y se secó. Se obtuvieron 0,48 g (98%) del producto del epígrafe.

p.f.: 278,5-279,2°C.

EM [M-Br]⁺: 469.

35 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,80-2,0 (m, 3H), 2,05-2,30 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,30-3,65 (m, 6H), 3,82 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,10 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 6,90-7,0 (m, 3H), 7,05-7,20 (m, 4H), 7,25-7,42 (m, 6H), 9,01 (d, 1H, NH).

Preparación de bromuro de 3-[[[9-hidroxi-9H-fluoren-9-il)carbonil]amino]-1-metil-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (Ejemplo 42)

Se disolvieron 0,245 g (0,00073 mol) de N-(1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboxamida (Ejemplo 41) en 4 ml de acetonitrilo y 6 ml de CHCl_3 . A esta solución se añadieron 5,46 ml de una solución 1M de bromuro de metilo en acetonitrilo y la mezcla se agitó durante 96 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 . A continuación se evaporaron los disolventes. El residuo se coevaporó tres veces con éter. Se añadió éter al residuo y se agitó la mezcla. El sólido obtenido se filtró y lavó varias veces con éter. El rendimiento fue 0,26 g (83,8%) del compuesto del epígrafe.

p.f.: 197,5-203,6°C.

EM $[\text{M-Br}]^+$: 349.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ 1,80-2,0 (m, 3H), 2,10-2,25 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,35-3,70 (m, 5H), 3,78 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 6,82 (s, 1H, OH), 7,30 (m, 2H), 7,43 (m, 4H), 7,79 (m, 2H), 8,81 (d, 1H, NH).

Método (e)

Preparación de trifluoroacetato de (3S)-1-ciclohexilmetil-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (Ejemplo 36)

Se disolvieron 28,15 mg (0,0842 mmol) de N-[(3S)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-9H-xanten-9-carboxamida (Ejemplo 33) en 0,5 ml de DMSO. Se añadió una solución de 74,37 mg (0,421 mmol) de (bromometil)ciclohexano en 0,5 ml de DMSO y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se purificó por extracción en fase sólida con un cartucho Mega Bond Elut de intercambio catiónico, previamente acondicionado a pH = 7,5 con tampón de NaH_2PO_4 0,1 M. La mezcla de reacción se aplicó al cartucho y se lavó en primer lugar con 2 ml de DMSO y a continuación tres veces con 5 ml de acetonitrilo, retirando por lavado todos los materiales de partida. El derivado de amonio se eluyó con 5 ml de solución 0,03 M de TFA en $\text{CH}_3\text{CN}:\text{CHCl}_3$ (2:1). Esta solución se neutralizó con 300 mg de poli(4-vinilpiridina), se filtró y evaporó hasta sequedad. El rendimiento fue 12,4 mg del producto del epígrafe (27,0%).

$[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 431.

Preparación de trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-[3-(3-hidroxifenoxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (Ejemplo 12)

El compuesto del epígrafe se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 36 a partir de 30 mg (0,0861 mmol) de N-[(3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2,2-ditien-2-

ilacetamida (Ejemplo 4) (disuelto en 0,5 ml de DMSO) y 78 mg (0,418 mmol) de 3-(3-cloropropoxi)fenol (disuelto en 0,5 ml de DMSO). El rendimiento fue 12,7 mg del producto del epígrafe (24%).

[M-CF₃COO]⁺: 499.

5

También incluidas en el alcance de la presente invención están las composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, al menos un derivado de quinuclidina-amida de fórmula (I) o (II) asociado con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente a la composición se le da una forma adecuada para administración oral.

10

Los vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto o compuestos activos, para formar la composición de esta invención son muy conocidos per se y los excipientes utilizados dependen entre otros del método de administración de la composición.

15

Las composiciones de esta invención se adaptan preferiblemente para administración oral. En este caso, la composición para administración oral puede tomar forma de comprimidos, comprimidos con cubierta pelicular, líquido para inhalación, polvo para inhalación y aerosol para inhalación; conteniendo en todos los casos uno o más compuestos de la invención; dichas preparaciones pueden realizarse por métodos muy conocidos en la técnica.

20

Los diluyentes que pueden usarse en las preparaciones de la composición incluyen los diluyentes líquidos y sólidos que sean compatibles con el principio activo, junto con agentes colorantes o aromatizantes, si se desean. Los comprimidos o comprimidos con cubierta pelicular pueden contener convenientemente entre 1 y 500 mg, preferiblemente de 5 a 300 mg de principio activo. Las composiciones para inhalación pueden contener entre 1 µg y 1000 µg, preferiblemente de 10 µg a 800 µg de principio activo. En terapia humana, la dosis del compuesto de fórmula (I) depende del efecto y duración del tratamiento deseados; las dosis para adultos están generalmente comprendidas entre 3 mg y 300 mg al día en el caso de comprimidos y entre 10 µg y 800 µg al día en el caso de composición para inhalación.

25

30

35

Acción farmacológica

Los resultados de la fijación a los receptores muscarínicos humanos y del ensayo de broncoespasmo en cobayas, se obtuvieron como se describe a continuación.

Estudios en los receptores muscarínicos humanos.

La fijación de [3H]-NMS a receptores muscarínicos humanos se realizó de acuerdo con Waelbroek et al (1990), Mol. Pharmacol., 38: 267-273. Se realizaron los ensayos a 25°C. Se utilizaron preparaciones de membranas procedentes de células K1 de ovario de hámster chino (CHO) establemente transfectadas que expresan los genes de los receptores muscarínicos M3 humanos.

Para determinación de CI_{50} , las preparaciones de las membranas se pusieron en suspensión en DPBS hasta una concentración final de 89 $\mu\text{g/ml}$ para el subtipo M3. La suspensión de las membranas se incubó con el compuesto tritiado durante 60 min. Después de incubación, la fracción de la membrana se separó por filtración y se determinó la radiactividad fijada. La fijación no específica se determinó por adición de atropina 10^{-4} M. Se analizaron por duplicado al menos seis concentraciones para generar curvas de desplazamiento individuales.

Los resultados obtenidos muestran que los compuestos de la presente invención tienen altas afinidades por los receptores muscarínicos M3, preferiblemente receptores muscarínicos humanos. Así, la CI_{50} de los compuestos preferidos de la invención es inferior a 100 nM. Los compuestos más preferidos, tales como los compuestos de los ejemplos 1, 3, 4, 8, 10, 11, 14, 19, 30 y 32 descritos a continuación, tienen una CI_{50} inferior a 60 nM.

Ensayo del broncoespasmo en cobayas

Los estudios se realizaron de acuerdo con H. Konzett and F. Rössler (1940), Arch. Exp. Path. Pharmacol. 195: 71-74. Se nebulizaron soluciones acuosas de los agentes que se van a ensayar y se inhalaban a cobayas machos ventilados y anestesiados (Dunkin-Hartley). Se determinó la respuesta bronquial a la inoculación intravenosa de acetilcolina antes y después de la administración del fármaco y los cambios en la resistencia pulmonar en diversos momentos se expresaron como porcentaje de la inhibición del broncoespasmo.

Los compuestos de la presente invención inhiben la respuesta de broncoespasmo a la

acetilcolina con alta potencia y una prolongada duración de acción.

De los resultados antes descritos los expertos en la técnica pueden entender fácilmente que los compuestos de la presente invención tienen excelente actividad antimuscarínica M3 y por tanto son útiles para el tratamiento de enfermedades en las que esté implicado el receptor muscarínico M3, incluyendo trastornos respiratorios como obstrucción pulmonar crónica (COPD), bronquitis, hiperreactividad bronquial, asma, tos y rinitis; trastornos urológicos tales como incontinencia urinaria, polaquiuria, vejiga neurológica o inestable, citoespasmo y cistitis crónica; trastornos gastrointestinales tales como el síndrome de colon irritable, colitis espástica, diverticulitis y ulceración péptica; y trastornos cardiovasculares, tales como bradicardia sinusal inducida por el vago.

La presente invención proporciona así un compuesto de fórmula (I) o una de sus composiciones farmacéuticamente aceptables, que comprende un compuesto de fórmula (I) para utilizar en un método de tratamiento de un ser humano o animal por terapia, en particular para el tratamiento de enfermedades o trastornos respiratorios, urológicos o gastrointestinales.

La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus composiciones farmacéuticamente aceptables que comprende un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno respiratorio, urológico o gastrointestinal.

Además, los compuestos de fórmula (I) y las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) pueden utilizarse en un método para tratar una enfermedad o trastorno respiratorio, urológico o gastrointestinal, comprendiendo dicho método administrar a un paciente humano o animal que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz y no tóxica de un compuesto de fórmula (I) o una composición que comprenda un compuesto de fórmula (I).

Además, los compuestos de fórmula (I) y las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) pueden utilizarse en combinación con otros fármacos eficaces en el tratamiento de estas enfermedades. Por ejemplo con agonistas β_2 , esteroides, fármacos antialérgicos, inhibidores de la fosfodiesterasa IV y/o inhibidores del leucotrieno D4 (LTD4), para un uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

La presente invención será además ilustrada con los siguientes ejemplos. Los ejemplos se dan únicamente para ilustración y no han de considerarse como limitativos de la invención.

5 **Ejemplo 1**

N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetamida

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el método c. El rendimiento fue 0.67 g, 15,2%.

p.f.: 185°C.

10 EM [M+1]⁺: 349.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,30 (m, 1H), 1,40-1,75 (m, 3H), 1,77 (m, 1H), 2,50-2,75 (m, 4H), 2,83 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,53 (s, 1H, OH), 7,95 (d, 1H, NH).

15 **Ejemplo 2**

Bromuro de 3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-metil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y d. El rendimiento de la etapa final fue 0,16 g, 68%.

20 EM [M-Br]⁺: 363.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,76 (m, 1H), 1,85-2,08 (m, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 3,30-3,60 (m, 5H), 3,75 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,65 (s, 1H, OH), 8,64 (d, 1H, NH).

25 **Ejemplo 3**

Bromuro de 3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y d. El rendimiento de la etapa final fue 0,24 g, 82,7%.

30 p.f.: 180,6-188,3°C.

EM [M-Br]⁺: 483.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,78 (m, 1H), 1,90-2,25 (m, 6H), 3,30-3,65 (m, 7H), 3,67-3,80 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,24 (m, 1H), 6,94-7,0 (m, 5H), 7,07 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,66 (s, 1H, OH), 8,74 (d, 1H, NH).

35

Ejemplo 4

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetamida

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el método c. El rendimiento fue 8,77 g, 58,5%.

p.f.: 169°C.

EM [M+1]⁺: 349.

5 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,30 (m, 1H), 1,42-1,75 (m, 3H), 1,77 (m, 1H), 2,50-2,75 (m, 4H), 2,83 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,54 (s, 1H, OH), 7,97 (d, 1H, NH).

Ejemplo 5

10 **Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-metil-1-azoniabicio[2.2.2]octano**

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y e. El rendimiento de la etapa final fue 0,0124 g, 30,2%.

EM [M-CF₃COO]⁺: 363.

15

Ejemplo 6

Trifluoroacetato de (3R)-1-alil-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-azoniabicio[2.2.2]octano

20 El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y e. El rendimiento de la etapa final fue 0,010 g, 23,1%.

EM [M-CF₃COO]⁺: 389.

Ejemplo 7

25 **Trifluoroacetato de (3R)-1-heptil-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-azoniabicio[2.2.2]octano**

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y e. El rendimiento de la etapa final fue 0,0118 g, 24,4%.

EM [M-CF₃COO]⁺: 447.

Ejemplo 8

30 **Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicio[2.2.2]octano**

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y d. El rendimiento de la etapa final fue 0,49 g, 78%.

35 p.f.: 117,3-118,9°C.

EM [M-Br]⁺: 467.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,75 (m, 1H), 1,80-2,05 (m, 5H), 2,09 (m, 1H), 2,60 (m, 2H),

3,16 (m, 2H), 3,25-3,60 (m, 5H), 3,68 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,20-7,40 (m, 5H), 7,45 (m, 2H), 7,62 (s, 1H, OH), 8,70 (d, 1H, NH).

Ejemplo 9

5 Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-((E)-3-fenilalil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y e. El rendimiento de la etapa final fue 0,0032 g, 6,4%.

[M-CF₃COO]⁺: 465.

10 Ejemplo 10

Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

15 El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y d. El rendimiento de la etapa final fue 0,470 g, 74%.

p.f.: 112,6-113,9°C.

EM [M-Br]⁺: 469.

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,77 (m, 1H), 1,90-2,15 (m, 4H), 3,40-3,80 (m, 7H), 3,86 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,43 (m, 2H), 6,95-7,0 (m, 5H), 7,04 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,66 (s, 1H, OH), 8,72 (d, 1H, NH).

Ejemplo 11

Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

25 El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y d. El rendimiento de la etapa final fue 0,65 g, 80%.

p.f.: 182°C.

EM [M-Br]⁺: 483.

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,76 (m, 1H), 1,85-2,25 (m, 6H), 3,25-3,65 (m, 7H), 3,65-3,82 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,23 (m, 1H), 6,90-7,0 (m, 5H), 7,04 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,65 (s, 1H, OH), 8,73 (d, 1H, NH).

Ejemplo 12

35 Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-[3-(3-hidroxifenoxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y e. El rendimiento de la etapa final fue 0,0127 g, 24,0%.

[M-CF₃COO]⁺: 499.

Ejemplo 13

Trifluoroacetato de (3R)-1-(2-benciloxietil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y e. El rendimiento de la etapa final fue 0,0146 g, 28,4%.

[M-CF₃COO]⁺: 483.

Ejemplo 14

Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(3-tien-2-ilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y d. El rendimiento de la etapa final fue 0,49 g, 77%.

p.f.: 111,1-113,2°C.

EM [M-Br]⁺: 473.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,75 (m, 1H), 1,85-2,15 (m, 6H), 2,84 (t, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,25-3,45 (m, 3H), 3,45-3,62 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 6,90-7,0 (m, 4H), 7,05 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,65 (s, 1H, OH), 8,71 (d, 1H, NH).

Ejemplo 15

N-[(3S)-1-Azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetamida

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el método c. El rendimiento fue 0,44 g, 7,67%.

EM [M+1]⁺: 349.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1.40-1.70 (m, 4H), 1,98 (m, 1H), 2,40-2,47 (m, 1H), 2,60-2,85 (m, 4H), 3,24 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,33 (m, 2H).

Ejemplo 16

Bromuro de (3S)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y d. El rendimiento de la etapa final fue 0.36 g, 70,6%.

p.f.: 172,8-173,9°C.

EM [M-Br]⁺: 483.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,78 (m, 1H), 1,85-2,25 (m, 6H), 3,25-3,65 (m, 7H), 3,70-3,82

(m, 1H), 4,04 (t, 2H), 4,24 (m, 1H), 6,90-7,0 (m, 5H), 7,06 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,65 (s, 1H, OH), 8,74 (d, 1H, NH).

Ejemplo 17

5 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2,2-ditien-2-ilacetamida

El compuesto del epigrafe se sintetizó de acuerdo con el método b. El rendimiento fue 0,31 g, 17,3%.

p.f.: 165°C.

EM [M+1]⁺: 333.

10 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,43 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,65-2,85 (m, 4H), 3,31 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,98 (d, 1H, NH), 7,0 (m, 4H), 7,28 (m, 2H).

Ejemplo 18

15 Bromuro de (3R)-3-(2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto del epigrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos b y d. El rendimiento de la etapa final fue 0,21 g, 79,8%.

p.f.: 135,6-137,1°C.

20 EM [M-Br]⁺: 467.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,83 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 2,0-2,25 (m, 4H), 3,19 (m, 1H), 3,30-3,55 (m, 6H), 3,86 (m, 1H), 4,03 (t, 2H), 4,18 (m, 1H), 5,65 (s, 1H), 6,93-6,98 (m, 5H), 7,01-7,06 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 9,10 (d, 1H, NH).

25 Ejemplo 19

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetamida

El compuesto del epigrafe se sintetizó de acuerdo con el método b. El rendimiento fue 0,12 g, 27,9%.

EM [M+1]⁺: 335.

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆): (mezcla de diastereoisómeros 50:50) δ 1,20-1,80 (m, 13H), 2,50-2,90 (m, 6H), 3,04 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 5,98 & 6,01 (s, 1H, OH), 6,93 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,59 (m, 1H, NH).

Ejemplo 20

35 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2-tien-2-ilpent-4-enamida

El compuesto del epigrafe se sintetizó de acuerdo con el método c. El rendimiento fue 1,92 g, 82,4%.

p.f.: 54,4-58,3°C.

EM [M+1]⁺: 307.

¹H-RMN (DMSO-d₆): (mezcla de diastereoisómeros) δ 1,25 (m, 1H), 1,40-1,75 (m, 4H), 2,45-2,70 (m, 5H), 2,70-3,10 (m, 3H), 3,65 (m, 1H), 5,0-5,10 (m, 2H), 5,60-5,80 (m, 1H), 6,50 & 6,52 (s, 1H, OH), 6,95 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,60 (d, 1H, NH).

Ejemplo 21

(2*)-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2-tien-2-ilbutanamida
(diastereoisómero 1, 70:30)

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el método c. El rendimiento fue 0,19 g, 34% (basado en un solo isómero).

p.f.: 139,0-140,7°C.

EM [M+1]⁺: 295.

¹H-RMN (DMSO-d₆): (diastereoisómero 1, 70:30) δ 0,80 (t, 3H), 1,27 (m, 1H), 1,40-1,80 (m, 4H), 1,83 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,45-2,70 (m, 4H), 2,79 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 6,28 & 6,31 (s, 1H, OH), 6,94 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,62 (d, 1H, NH).

(*): configuración no asignada.

Ejemplo 22

(2*)-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2-tien-2-ilbutanamida
(diastereoisómero 2, 27:73)

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el método c. El rendimiento fue 0,42 g, 75% (basado en un solo isómero).

p.f.: 68,9-70,2°C.

EM [M+1]⁺: 295.

¹H-RMN (DMSO-d₆): (diastereoisómero 2, 27:73) δ 0,82 (t, 3H), 1,26 (m, 1H), 1,40-1,80 (m, 4H), 1,86 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,45-2,70 (m, 4H), 2,78 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 6,29 & 6,32 (s, 1H, OH), 6,93 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,62 (d, 1H, NH).

(*): configuración no asignada.

Ejemplo 23

(2*)-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2-tien-2-ilbut-3-enamida
(diastereoisómero 1)

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el método c. El rendimiento fue 0,21 g, 18,9% (basado en un solo isómero).

p.f.: 171,7-173,2°C.

EM [M+1]⁺: 293.

¹H-RMN (DMSO-d₆): (diastereoisómero 1) δ 1,27 (m, 1H), 1,40-1,75 (m, 4H), 2,50-2,70 (m, 4H), 2,77 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 5,18 (d, 1H), 5,38 (d, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,71 (s, 1H, OH), 6,95 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,70 (d, 1H, NH).
(*) : configuración no asignada.

Ejemplo 24

(2*)-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2-tien-2-ilbut-3-enamida

10 (diastereoisómero 2)

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el método c. El rendimiento fue 0,21 g, 18,9% (basado en un solo isómero).

p.f.: 53,8-55,0°C.

EM [M+1]⁺: 293.

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆): (diastereoisómero 2) δ 1,27 (m, 1H), 1,40-1,75 (m, 4H), 2,50-2,70 (m, 4H), 2,81 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 5,21 (d, 1H), 5,40 (d, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,74 (s, 1H, OH), 6,96 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,72 (d, 1H, NH).
(*) : configuración no asignada.

20 Ejemplo 25

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2,3-difenilpropanamida

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el método a. El rendimiento fue 1,21 g, 82,3%.

p.f.: 142°C.

25 EM [M+1]⁺: 335.

¹H-RMN (DMSO-d₆): (mezcla de diastereoisómeros) δ 0,95-1,30 (m, 2H), 1,35-1,50 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 2,14-2,27 (m, 1H), 2,50-2,65 (m, 4H), 2,81-2,96 (m, 2H), 3,24-3,32 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,78-3,89 (m, 1H), 7,10-7,45 (m, 10H), 8,13 (m, 1H, NH).

30 Ejemplo 26

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetamida

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el método b. El rendimiento fue 0,25 g, 28,4%.

p.f.: 69,8-73,3°C.

35 EM [M+1]⁺: 329.

¹H-RMN (DMSO-d₆): (mezcla de diastereoisómeros) δ 1,25 (m, 3H), 1,35-1,75 (m, 10H), 2,40-2,70 (m, 4H), 2,76 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 5,60 & 5,62 (s,

1H, OH), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.52-7.61 (m, 3H).

Ejemplo 27

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-fenilhexanamida

5 El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el método a. El rendimiento fue 1,59 g, 63,1%.

p.f.: 136°C.

EM [M+1]⁺: 301.

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆): (mezcla de diastereoisómeros 50:50) δ 0,84 (t, 3H), 1,10-1,60 (m, 9H), 1,70 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,25-2,50 (m, 1H), 2,50-2,80 (m, 4H), 2,94 & 3,05 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 7,15-7,40 (m, 5H), 8,04 (m, 1H, NH).

Ejemplo 28

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-9H-xanten-9-carboxamida

15 El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el método b. El rendimiento fue 0,28 g, 19%.

p.f.: 251°C.

EM [M+1]⁺: 335.

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,25-1,60 (m, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,40-2,50 (m, 1H), 2,55-2,75 (m, 3H), 2,82 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 5,0 (s, 1H), 7,05-7,15 (m, 4H), 7,25-7,35 (m, 4H), 8,51 (d, 1H, NH).

El compuesto del epígrafe se sintetizó también de acuerdo con el método a. El rendimiento fue 2,11 g, 52,6%.

25 Ejemplo 29

Bromuro de 1-metil-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]-octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos a y d. El rendimiento de la etapa final fue 0,25 g, 77,6%.

30 p.f.: 318°C.

EM [M-Br]⁺: 349.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,80-2,0 (m, 3H), 2,10 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,30-3,50 (m, 4H), 3,80 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 5,06 (s, 1H), 7,08-7,16 (m, 4H), 7,28-7,35 (m, 4H), 8,98 (d, 1H, NH).

35

Ejemplo 30

Bromuro de 1-(3-fenoxipropil)-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicyclo-

[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos a y d. El rendimiento de la etapa final fue 0,44 g, 100%.

p.f.: 242°C.

5 EM [M-Br]⁺: 469.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,80-2,0 (m, 3H), 2,05-2,30 (m, 4H), 3,25-3,70 (m, 7H), 3,82 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,10 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 6,90-7,0 (m, 3H), 7,05-7,20 (m, 4H), 7,25-7,42 (m, 6H), 9,16 (d, 1H, NH).

10 Ejemplo 31

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-9H-xanten-9-carboxamida

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el método a. El rendimiento fue 1,03 g, 43,4%.

p.f.: 239,7-241,4°C.

15 EM [M+1]⁺: 335.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,25-1,60 (m, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,42-2,50 (m, 1H), 2,55-2,75 (m, 3H), 2,85 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 5,0 (s, 1H), 7,05-7,15 (m, 4H), 7,25-7,35 (m, 4H), 8,52 (d, 1H, NH).

20 Ejemplo 32

Bromuro de (3R)-1-(3-fenoxipropil)-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos a y d. El rendimiento de la etapa final fue 0,48 g, 98%.

25 p.f.: 278,5-279,2°C.

EM [M-Br]⁺: 469.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,80-2,0 (m, 3H), 2,05-2,30 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,30-3,65 (m, 6H), 3,82 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,10 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 6,90-7,0 (m, 3H), 7,05-7,20 (m, 4H), 7,25-7,42 (m, 6H), 9,01 (d, 1H, NH).

30

Ejemplo 33

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-9H-xanten-9-carboxamida

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el método a. El rendimiento fue 1,1 g, 60%.

35 p.f.: 244,2-244,9°C.

EM [M+1]⁺: 335.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,25-1,60 (m, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,42-2,50 (m,

1H), 2,55-2,75 (m, 3H), 2,83 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 5,0 (s, 1H), 7,05-7,15 (m, 4H), 7,25-7,35 (m, 4H), 8,53 (d, 1H, NH).

Ejemplo 34

5 Trifluoroacetato de (3S)-1-alil-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epigrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos a y e. El rendimiento de la etapa final fue 0,0091 g, 22,1%.

EM [M-CF₃COO]⁺: 375.

10

Ejemplo 35

Trifluoroacetato de (3S)-1-heptil-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

15 El compuesto del epigrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos a y e. El rendimiento de la etapa final fue 0,0097 g, 21,0%.

EM [M-CF₃COO]⁺: 433.

Ejemplo 36

20 Trifluoroacetato de (3S)-1-ciclohexilmetil-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epigrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos a y e. El rendimiento de la etapa final fue 0,0124 g, 27,0%.

EM [M-CF₃COO]⁺: 431.

25 Ejemplo 37

Trifluoroacetato de (3S)-1-(3-ciclohexilpropil)-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epigrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos a y e. El rendimiento de la etapa final fue 0,0045 g, 9,3%.

30 EM [M-CF₃COO]⁺: 459.

Ejemplo 38

Bromuro de (3S)-1-(3-fenoxipropil)-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

35 El compuesto del epigrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos a y d. El rendimiento de la etapa final fue 0,28 g, 85%.

p.f.: 279,0-280,4°C.

EM [M-Br]⁺: 469.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,80-2,0 (m, 3H), 2,05-2,30 (m, 4H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,30-3,65 (m, 6H), 3,82 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,11 (m, 1H), 5,10 (s, 1H), 6,90-7,0 (m, 3H), 7,05-7,20 (m, 4H), 7,25-7,42 (m, 6H), 9,10 (d, 1H, NH).

5

Ejemplo 39

Trifluoroacetato de (3S)-1-[3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)propil]-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

10 El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos a y e. El rendimiento de la etapa final fue 0,0114 g, 21,2%.

EM [M-CF₃COO]⁺: 523.

Ejemplo 40

15 **Trifluoroacetato de (3S)-1-[5-(2,6-dimetilfenoxi)pentil]-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)-amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]-octano**

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos a y e. El rendimiento de la etapa final fue 0,0101 g, 18,7%.

EM [M-CF₃COO]⁺: 525.

Ejemplo 41

N-(1-Azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboxamida

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el método b. El rendimiento fue 1,06 g, 17,6%.

p.f.: 230°C.

25 EM [M+1]⁺: 335.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,0-1,30 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,57 (m, 3H), 3,05 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 5,45 (bs, 1H), 5,71 (d, 1H, NH), 7,20-7,50 (m, 6H), 7,55-7,70 (m, 2H).

Ejemplo 42

Bromuro de 9-[(9-hidroxi-9H-fluoren-9-il)carbonil]amino)-1-metil-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos b y d. El rendimiento de la etapa final fue 0,26 g, 83,8%.

35 p.f.: 197,5-203,6°C.

EM [M-Br]⁺: 349.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,80-2,0 (m, 3H), 2,10-2,25 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,35-3,70 (m,

5H), 3,78 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 6,82 (s, 1H, OH), 7,30 (m, 2H), 7,43 (m, 4H), 7,79 (m, 2H), 8,81 (d, 1H, NH).

Ejemplo 43

5 Bromuro de 3-[[[9-hidroxi-9H-fluoren-9-il)carbonil]amino]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos b y d. El rendimiento de la etapa final fue 0,35 g, 87,5%.

p.f.: 264°C.

10 EM [M-Br]⁺: 469.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,80-2,0 (m, 3H), 2,10-2,30 (m, 4H), 3,30-3,55 (m, 5H), 3,67 (m, 2H), 3,79 (m, 1H), 4,08 (t, 2H), 4,20 (m, 1H), 6,82 (s, 1H, OH), 6,97 (m, 3H), 7,32 (m, 4H), 7,43 (m, 4H), 7,79 (m, 2H), 8,88 (d, 1H, NH).

15 Los siguientes ejemplos ilustran las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención y los procedimientos para su preparación.

Ejemplo 44

Preparación de una composición farmacéutica: comprimidos

20 Formulación:

Compuesto de la presente invención	5,0 mg
Lactosa	113,6 mg
Celulosa microcristalina	28,4 mg
Anhídrido silícico ligero	1,5 mg
25 Estearato de magnesio	1,5 mg

Utilizando una máquina mezcladora, se mezclaron 15 g del compuesto de la presente invención con 340,8 g de lactosa y 85,2 g de celulosa microcristalina. La mezcla se sometió a moldeo por compresión utilizando un compactador de rodillos para obtener
30 un material comprimido en forma de escamas. El material comprimido en forma de escamas se pulverizó utilizando un molino de martillo, y el material pulverizado se tamizó a través de un tamiz de malla 20. Al material tamizado se le añadieron una porción de 4,5 g de anhídrido silícico ligero y 4,5 g de estearato de magnesio y se mezclaron. El producto mezclado se sometió a una máquina de formación de comprimidos equipada con un sistema de matriz/punzón de 7.5 mm de diámetro, obteniendo 3.000
35 comprimidos cada uno de 150 mg de peso.

Ejemplo 45

Preparación de una composición farmacéutica: comprimidos recubiertos

Formulación:

	Compuesto de la presente invención	5,0 mg
5	Lactosa	95,2 mg
	Almidón de maíz	40,8 mg
	Polivinilpirrolidona K25	7,5 mg
	Estearato de magnesio	1,5 mg
	Hidroxipropilcelulosa	2,3 mg
10	Polietilenglicol 6000	0,4 mg
	Dióxido de titanio	1,1 mg
	Talco purificado	0,7 mg

Utilizando una máquina granuladora de lecho fluidizado, se mezclaron 15 g del compuesto de la presente invención con 285,6 g de lactosa y 122,4 g de almidón de maíz. Por separado, se disolvieron 22,5 g de polivinilpirrolidona en 127,5 g de agua para preparar una solución de fijación. Utilizando una máquina granuladora de lecho fluidizado, la solución de fijación se pulverizó sobre la mezcla anterior obteniendo gránulos. Se añadió a los gránulos obtenidos una porción de 4,5 g de estearato de magnesio y se mezclaron. La mezcla obtenida se sometió a una máquina formadora de comprimidos equipada con un sistema biconcavo de matriz/punzón de 6,5 mm de diámetro, obteniendo con ello 3.000 comprimidos cada uno de 150 mg de peso.

Por separado, se preparó una solución de recubrimiento por suspensión de 6,9 g de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 1,2 g de polietilenglicol 6000, 3,3 g de dióxido de titanio y 2,1 g de talco purificado en 72,6 g de agua. Utilizando un sistema de alto recubrimiento, se recubrieron los 3.000 comprimidos antes preparados con la solución de recubrimiento obteniéndose los comprimidos con cubierta pelicular, cada uno de 154,5 mg de peso.

Ejemplo 46

Preparación de una composición farmacéutica: líquido para inhalación

Formulación:

	Compuesto de la presente invención	400 µg
35	Solución salina fisiológica	1 ml

Se disolvió una porción de 40 mg del compuesto de la presente invención en 90 ml de disolución salina fisiológica y la solución se ajustó hasta un volumen total de 100 ml

con la misma solución salina, se distribuyó en porciones de 1 ml en ampollas con una capacidad de 1 ml y a continuación se esterilizó a 115°C durante 30 minutos dando un líquido para inhalación.

5 **Ejemplo 47**

Preparación de una composición farmacéutica: polvo para inhalación

Formulación:

Compuesto de la presente invención	200 µg
Lactosa	4.000 µg

10

Una porción de 20 g del compuesto de la presente invención se mezcló uniformemente con 400 g de lactosa y una porción de 200 mg de esta mezcla se envasó en un inhalador de polvo que se utiliza exclusivamente para producir polvo para inhalación.

15 **Ejemplo 48**

Preparación de una composición farmacéutica: aerosol para inhalación

Formulación:

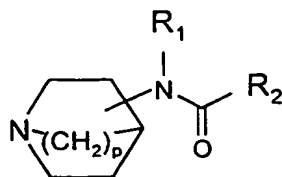
Compuesto de la presente invención	200 µg
Alcohol etílico deshidratado (absoluto) USP	8.400 µg
20 1,1,1,2-Tetrafluoroetano (HFC-134A)	46.810 µg

25

El concentrado de principio activo se preparó disolviendo 0,0480 g del compuesto de la presente invención en 2,0160 g de alcohol etílico. Se añadió el concentrado a un aparato de relleno apropiado. El concentrado de principio activo se distribuyó en un envase para aerosol, se purgó el espacio en cabeza del envase con nitrógeno o vapor HFC-134A (los ingredientes de purga no deben contener más de 1 ppm de oxígeno) y se cerró herméticamente con válvula. A continuación se introdujeron a presión en el envase herméticamente cerrado 11,2344 g del agente propulsor HFC-134A.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto derivado de quinuclidina-amida de fórmula (I):



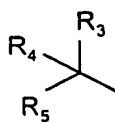
(I)

en la que

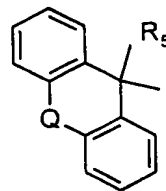
20 R_1 representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido;

R_2 representa un grupo de fórmula i) o ii)

i)



ii)



en las que

20 R_3 representa un grupo seleccionado de fenilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo o 3-tienilo;

R_4 representa un grupo seleccionado de alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquino inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo, cicloalquilmetilo, fenilo, bencilo, fenetilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo o 3-tienilo;

y R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, metilo o $-CH_2OH$;

estando los anillos bencénicos en la fórmula ii) y los grupos cíclicos representados por R_3 y R_4 opcionalmente sustituidos, cada uno de ellos de forma independiente, con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, nitro, ciano, $-\text{CO}_2\text{R}'$ o $-\text{NR}'\text{R}''$, en los que R' y R'' representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico;

Q representa un enlace sencillo o un grupo $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{SCH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$;

p es 1 ó 2 y el grupo amida está en las posiciones 2, 3 ó 4 del anillo azabíclico;

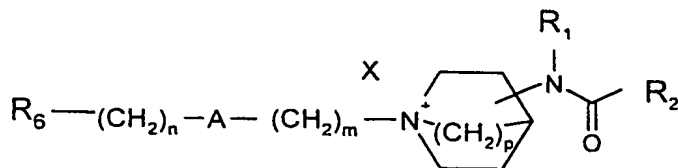
o sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo sales de amonio cuaternario y la totalidad de isómeros individuales y mezclas de los mismos;

con la condición de que cuando p es 2, el resto amida se encuentra en la posición 3 del anillo de quinuclidina, R_1 es hidrógeno y R_3 y R_4 son ambos fenilo no sustituido, entonces

-cuando el citado compuesto no es una sal farmacéuticamente aceptable o es una sal HCl, entonces R_5 no puede ser hidrógeno o hidroxilo; y

-cuando el citado compuesto es una sal de amonio cuaternario que presenta un grupo metilo unido al átomo de nitrógeno del anillo de quinuclidina, entonces R_5 no puede ser hidroxilo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, el cual es una sal de amonio cuaternario de fórmula (II)



(II)

en la que R_1 , R_2 y p son como se han definido en la reivindicación 1;

m es un número entero de 0 a 8;

5 n es un número entero de 0 a 4:

A representa un grupo seleccionado de $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CR}'-$, $-\text{CR}'=\text{CH}-$, $-\text{CR}'\text{R}''-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ y $-\text{NR}'-$, en los que R' y R'' son como se han definido en la reivindicación 1;

10

R_6 representa un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado de alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, hidroxil, alcoxi inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, ciano, nitro, $-\text{CH}=\text{CR}'\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{SC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''$, cicloalquilo, fenilo, naftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, benzo[1,3]dioxolilo, heteroarilo o heterociclilo; siendo R' y R'' como se han definido antes; y en los que los grupos cíclicos representados por R_6 están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxil, alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, fenilo; $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NHCOR}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{COOR}'$; siendo R' y R'' como se han definido en la reivindicación 1; y

15

20

X^- representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente, y la totalidad de isómeros individuales y mezclas de los mismos;

25

Con la condición de que cuando p es 2, el resto amida se encuentra en la posición 3 del anillo de quinuclidina, R_1 es hidrógeno, R_3 y R_4 son ambos fenilo no sustituido y R_5 es hidroxil, entonces en los compuestos de fórmula (II) la secuencia $R_6-(\text{CH}_2)_n-\text{A}-(\text{CH}_2)_m-$ no puede ser un grupo metilo.

30

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en el que R_1 es hidrógeno, metilo o etilo.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R_1 es hidrógeno.

35

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R_2 es un grupo de fórmula i), en la que R_3 , el cual está opcionalmente sustituido por uno o más átomo(s) de halógeno, es un grupo seleccionado de entre fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo o 2-furilo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R_2 es un grupo de fórmula i), en la que R_3 representa fenilo o 2-tienilo.
- 5 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R_4 representa un grupo seleccionado de etilo, n-butilo, vinilo, alilo y 1-propenilo y 1-propinilo, o un grupo cíclico, que está opcionalmente sustituido con uno o más átomo(s) de halógeno, grupo(s) metilo o metoxi, seleccionado de ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, 2-tienilo y 3-furilo.
- 10 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R_4 representa un grupo seleccionado de etilo, n-butilo, vinilo, alilo, ciclopentilo, fenilo, bencilo o 2-tienilo.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R_2 es un grupo de fórmula ii), en la que Q representa un enlace sencillo o un átomo de oxígeno.
- 15 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R_5 es hidrógeno o hidroxilo.
- 20 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que p es 2 y el grupo amida está en las posiciones 3 ó 4 del anillo azabíclico.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el grupo amida está en la posición 3 del anillo azabíclico.
- 25 13. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, en el que m es un número entero de 0 a 6 y n es un número entero de 0 a 4; A representa un grupo seleccionado de $-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-NR'-$ y $-S-$; y R_6 es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo $-C(O)OR'$, un grupo $-OC(O)R'$, un grupo $-SC(O)R'$, un grupo $-CH=CH_2$, un grupo $-CH=CR'R''$, un grupo $-C(O)NR'R''$, un grupo alquilo de C_1-C_4 lineal o ramificado, que está opcionalmente sustituido con uno o más átomo(s) de halógeno, un grupo alcoxi de C_1-C_4 lineal, que está opcionalmente sustituido con uno o más átomo(s) de halógeno o grupo(s)
- 30 hidroxilo, o un grupo cíclico, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre átomos de halógeno, grupos de fórmula $-C(O)NR'R''$ y grupos metilo, hidroxilo, nitro y fenilo, siendo el grupo cíclico seleccionado de ciclohexilo,
- 35

fenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, 2-tienilo, 1-pirrolidinilo, 1-pirrolilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2-benzotiazolilo, naftalenilo y dioxolilo.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que m es un número entero de 0 a 5 y n es un número entero de 0 a 2; A representa un grupo seleccionado de -CH₂-, -CH=CH-, -O-; y R₆ se selecciona de hidrógeno, alquilo de C₁-C₄ lineal, -CH=CH₂, ciclohexilo, fenilo, el cual está no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados a partir de grupos metilo e hidroxilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo y 2-tienilo.

10

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la secuencia R₆ - (CH₂)_n - A - (CH₂)_m - se selecciona de metilo, 3-fenoxipropilo, 3-(3-hidroxifenoxi)propilo, alilo, heptilo, 3-fenilpropilo, 3-fenilalilo, 2-fenoxietilo, 2-benciloxietilo, ciclohexilmetilo, 3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)propilo, 5-(2,6-dimetilfenoxi)pentilo, 3-tien-2-ilpropilo ó 3-ciclohexilpropilo y X es bromuro o trifluoroacetato.

15

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es un solo isómero.

20

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, que es uno de:

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetamida,

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetamida,

25

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetamida,

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2,2-ditien-2-ilacetamida,

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetamida,

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2-tien-2-ilpent-4-enamida,

30

(2*)-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2-tien-2-ilbutanamida (diastereoisómero 1),

(2*)-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2-tien-2-ilbutanamida (diastereoisómero 2),

(2*)-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2-tien-2-ilbut-3-enamida (diastereoisómero 1),

35

(2*)-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2-tien-2-ilbut-3-enamida (diastereoisómero 2),

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2,3-difenilpropanamida,

- N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetamida,
N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-fenilhexanamida,
N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-9H-xanten-9-carboxamida,
N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-9H-xanten-9-carboxamida,
5 N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-9H-xanten-9-carboxamida,
N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboxamida,
Bromuro de 3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-metil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano,
Bromuro de 3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo-
[2.2.2]octano,
10 Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-metil-1-azoniabicyclo-
[2.2.2]octano,
Trifluoroacetato de (3R)-1-alil-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-azoniabicyclo-
[2.2.2]octano,
Trifluoroacetato de (3R)-1-heptil-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-azoniabicyclo-
15 [2.2.2]octano,
Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(3-fenilpropil)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octano,
Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-((E)-3-fenilalil)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octano,
20 Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo-
[2.2.2]octano,
Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(3-fenoxipropil)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octano,
Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-[3-(3-hidroxifenoxi)-
25 propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano,
Trifluoroacetato de (3R)-1-(2-benciloxietil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octano,
Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(3-tien-2-ilpropil)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octano,
30 Bromuro de (3S)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(3-fenoxipropil)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octano,
Bromuro de (3R)-3-(2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo-
[2.2.2]octano,
Bromuro de 1-metil-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano,
35 Bromuro de 1-(3-fenoxipropil)-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicyclo-
[2.2.2]octano,
Bromuro de (3R)-1-(3-fenoxipropil)-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicyclo-

[2.2.2]octano,

Trifluoroacetato de (3S)-1-alil-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicclo-
[2.2.2]octano,

Trifluoroacetato de (3S)-1-heptil-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicclo-
[2.2.2]octano,

Trifluoroacetato de (3S)-1-ciclohexilmetil-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-
azoniabicclo[2.2.2]octano,

Trifluoroacetato de (3S)-1-(3-ciclohexilpropil)-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-
azoniabicclo[2.2.2]octano,

Bromuro de (3S)-1-(3-fenoxipropil)-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicclo-
[2.2.2]octano,

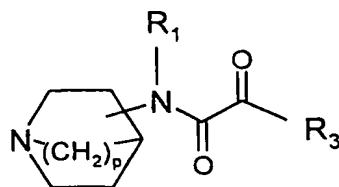
Trifluoroacetato de (3S)-1-[3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)propil]-3-[(9H-xanten-9-
ilcarbonil)amino]-1-azoniabicclo[2.2.2]octano,

Trifluoroacetato de (3S)-1-[5-(2,6-dimetilfenoxi)pentil]-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)-
amino]-1-azoniabicclo[2.2.2]octano,

Bromuro de 3-[(9-hidroxi-9H-fluoren-9-il)carbonil]amino}-1-metil-1-azoniabicclo[2.2.2]-
octano,

Bromuro de 3-[(9-hidroxi-9H-fluoren-9-il)carbonil]amino}-1-(3-fenoxipropil)-1-
azoniabicclo[2.2.2]octano.

18. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), como se ha definido
en la reivindicación 1 y en la que R_2 es un grupo de fórmula i) y R_5 es un grupo hidroxi,
comprendiendo dicho procedimiento hacer reaccionar un éster glioxalato de fórmula
(V)



(V)

en la que R_1 y R_3 son como se han definido en la reivindicación 1, con el derivado or-
ganometálico correspondiente. R_4 -[Mg, Li], donde R_4 es como se ha definido en la rei-
vindicación 1.

19. Un compuesto de fórmula (V), que es uno de:
- N-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il-2-oxo-2-tien-2-ilacetamida,
N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-oxo-2-tien-2-ilacetamida y
5 N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-oxo-2-tien-2-ilacetamida.
20. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (II), como se ha definido en la reivindicación 1, comprendiendo dicho procedimiento hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I), como se ha definido en la reivindicación 1 con un agente alquilante de fórmula $R_6-(CH_2)_n-A-(CH_2)_m-W$, en la que R_6 , n , A y m son como se han definido en la reivindicación 1 y W representa cualquier grupo eliminable adecuado.
21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, mezclado con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para el tratamiento de un estado patológico o enfermedad susceptible de mejorar por antagonismo de los receptores muscarínicos M3.
23. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado patológico o enfermedad susceptible de mejorar por antagonismo de receptores muscarínicos M3.
24. El uso de acuerdo con la reivindicación 23, en el que el estado patológico es una enfermedad o trastorno respiratorio, urológico o gastrointestinal.
25. Un método para tratar un sujeto afectado de un estado patológico o enfermedad susceptible de mejorar por antagonismo de receptores muscarínicos M3, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17.
26. Un método de acuerdo con la reivindicación 25, en el que el estado patológico es una enfermedad o trastorno respiratorio, urológico o gastrointestinal.
27. Una combinación de productos que comprende:
- (i) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17; y

(ii) otro compuesto eficaz en el tratamiento de una enfermedad o trastorno respiratorio, urológico o gastrointestinal para uso simultáneo, por separado o secuencial.

- 5 28. Una combinación de productos de acuerdo con la reivindicación 27, que comprende:
- 10 (i) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17; y
(ii) un agonista β_2 , esteroide, fármaco antialérgico, inhibidor de la fosfodiesterasa IV y/o antagonista del leucotrieno D4 (LTD4) para un uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.